

**Liisa Pylkkänen**  
LT, dosentti  
Jaostopäällikkö, Fimea

**Olli Tenhunen**  
LT  
Ylilääkäri, Fimea

**Tuomo Lapveteläinen**  
LT  
Ylilääkäri, Fimea

**Karri Penttilä**  
LT  
Ylilääkäri, Fimea

# Lääkkeiden myyntilupaprosessit murroksessa

Ymmärryksemme tautien syntymekanismeista ja niihin liittyvistä geneettisistä muutoksista johtaa siihen, että entistä useampi sairaus on muuttumassa harvinaissairaudeksi. Sairauksien pilkkoutuminen pienempiin alatyyppeihin vaikuttaa myös siihen, minkälaista tietoa tehosta ja turvallisuudesta on käytettävissä lääkevalmisteen saadessa myyntiluvan.

Aiemmin useimmissa sairauksissa vaadittiin laajat kliiniset vaiheiden I–III tutkimukset ja lopullinen osoitus lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta saatiin satunnaisesti monikeskustutkimuksista. Nykyisin myyntilupa voidaan erityistilanteissa myöntää muutaman kymmenen potilaan aineistoihin perustuen – erityisesti sairauksissa, joihin ei ole käytettävissä hyviä hoitovaihtoehtoja.

Myyntilupa voidaan saada yksihäaraisten tutkimusten perusteella, jolloin vertailukohteena ei olekaan identtinen potilaspopulaatio vaan historiallinen kontrolliaineisto. Lääketieteen nopean kehittymisen aikakaudella jokainen ymmärtää, mikä haaste tähän liittyy: hoidot, tukihoidot ja diagnostiset menetelmät kehittyvät koko ajan, ja sairaudet diagnosoitetaan varhaisemmassa vaiheessa. Tämä voi aiheuttaa merkittävää harhaa verrattaessa uusia tuloksia historiallisiin hoitotuloksiin.

Tilanteissa, joissa on selkeä lääketieteellinen tarve, voidaan myyntilupa myöntää hyvinkin niukalla dokumentaatiolla ja ehdollisena (conditional marketing authorisation). Tällöin myyntiluvan ehdoksi voidaan asettaa, että myyntiluvan haltijan on toimitettava lisätuloksia esimerkiksi satunnaistetusta asetelmasta samankaltaisessa potilasjoukossa, jolle ehdollinen myyntilupa on myönnetty. Tällöin on mahdollista, että myyntiluvan ehdoksi asetetussa tutkimuksessa lääkkeen hyöty-haittasuhde ei säilykään positiivisena, ja myyntilupa voidaan joutua jopa peruuttamaan.

Voidaan kysyä, miten hyvin tällainen ehdollinen myyntilupamenettely toimii nopeasti kehittyvien hoitoalgoritmien aikakaudella? Monen harvinaissairauden hoitoon tarkoitetun lääkkeen saadessa myyntiluvan niukalla näytöllä tehon ja turvallisuuden lopullinen osoittaminen siirtyy vaiheeseen, jolloin lääke on jo markkinoilla. Näin ei ainoastaan lääkehitys, vaan myös lääkeviranomaisten työ muuttuu. Lisäksi vaaditaan yhä hienostuneempia tilastollisia menetelmiä ja mallinnuksia lääkkeen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa myös hyödynnetään yhä enemmän uudentyyppisiä ja adaptiivisia tutkimusasetelmiä (Inki, tässä numerossa).

Oman haasteensa tuovat erilaiset yhdistelmähoitot, joiden tutkimista

## *Yksilöllistetty lääketiede ei muuta ainoastaan lääkkeiden käyttöaiheita, vaan myös käsityksemme siitä, mikä on lääke.*

vaikuttaa se, että tehokkaat lääkkeet ovat usein kahden eri myyntiluvan haltijan kehittämää. Tutkimuksissa, joissa yhdistelmähoitoja vertaillaan vanhoihin hoitoihin, jää usein epävarmaksi se, ovatko hoidot todella synergistisiä tai edes additiivisia. Tämä voi altistaa potilaita lisääntyneille haitoille sekä maksajat lisääntyneille kustannuksille.

### **Sairauden hoidosta kohti geneettisen muutoksen hoitoa**

Etenkin syövän lääkehoidot ovat kehittyneet suuntaan, jossa lääkkeen farmakologinen vaikutuskohde, esimerkiksi tietyn mutaation aiheuttama kasvutekijän aktivaatio, tunnetaan tarkoin, mutta sen on havaittu ilmentyvän vain osassa kasvaimista. Tällöin suuremmat tautikokonaisuudet, kuten keuhkosyöpä, pilkkoutuvat lukuisiin alatyyppeihin.

Toisaalta sama kohdemutaatio voi esiintyä useassa eri syöpätyypissä. Tällöin lääkkeen käyttöaihe ei enää olekaan totutun kaltainen yhden syöpätyypin hoito, vaan kudoksesta riippumaton (histology independent tai tissue agnostic) (Palomäki, ym., tässä numerossa).

Tutkittujen potilaiden määrät voivat olla hyvinkin pieniä, eri sairausryhmien potilaat ennusteeltaan erilaisia ja tutkimusasetelmat kokonaan uuden tyyppisiä (esim. koritutkimukset).

Kohdennetut lääkkeet asettavat vaatimuksia myös diagnostiikan kehittämiselle osana lääkehoitoa. Mutaatioon kohdennettu lääkkeen käyttöaihe edellyttää mutaation toteutusta luotettavalla menetelmällä. On myös sairaustyyppisiä, joissa biomarkkerin hoitovastetta tai taudinkulkua ennustava merkitys vaihtelee.

Voi olla niinkin, ettei biomarkkerin puute poissulje lääkkeen hyötyä kokonaan. Yhtenä esimerkkinä tällaisesta on syöpäkudoksen PD-L1-ilmentymä, ja syövän immunoterapiassa käytetyt PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet (Palomäki ja Kallio, tässä numerossa).

Uusien lääkkeiden myyntilupien myötä myös lääkärin työ muuttuu. Käyttöaiheen tarkka sanamuoto rajaa lääkkeen määräämistä, ja lääkärin on tunnettava lääkkeen farmakologisen kohteen biologinen merkitys sekä ennusteellisessa että hoitovastetta ennustavassa mielessä.

### **Yksilöllistetyt, potilaalle räätälöidyt lääkkeet tulevat**

Yksilöllistetty lääketiede ei muuta ainoastaan lääkkeiden käyttöaiheita, vaan myös käsityksemme siitä, mikä on lääke. Yksilöllistetty hoito voi tarkoittaa myös sitä, että lääke on yksilöllisesti potilaalle valmistettu ja lähtöisin potilaan omasta kudoksesta.

Ensimmäisenä tämänkaltaisena merkittävänä innovaationa voidaan pitää niin sanottuja kimeerisiä T-soluja eli CAR-T-soluja. Näissä hoidoissa, jotka luokitellaan lääkkeiksi, kerätään potilaan omia soluja, jotka geneettisen muokkauksen avulla saadaan yli-ilmentämään kimeeristä T-solureseptoria, jonka avulla ne tuhoavat syöpäsoluja. Tämän ryhmän lääkkeitä on jo hyväksytty akuutin lymfaattisen leukemian ja diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon.

Syövän biologisten ominaisuuksien lisäksi myös potilaiden ominaisuudet vaihtelevat. Jo nykyisin on mahdollista määrittää tietyt farmakogeneettiset ominaisuutemme, joilla voi olla suuri merkitys esimerkiksi lääkeaineen metabolian kannalta.

### **Tulevaisuuden haasteita ja mahdollisuuksia**

On mahdollista, että lääkkeelle haetaan harvinaislääkestatusta, ja samalla sitä kehitetään myös yleisiin käyttöaiheisiin. Tämä voi johtaa tilanteeseen, jossa myyntiluvan myöntämiseksi vaadittava dokumentaatio ja sen laajuus ovat hyvinkin erilaisia eri indikaatioissa. Tullaanko tilanteeseen, jossa meillä on täysin eri myyntiluvat eri indikaatioille? Kliininen haaste on myös se, miten lääkettä voidaan käyttää muissa sairauksissa, joissa on taustalla sama geneettinen virhe kuin siinä sairauksessa, johon myyntilupa on myönnetty.

Tulevaisuudessa voitaneen ammentaa isoista tietoaista potilastiedon lisäksi myös farmakogeneettistä tietoa, jonka käsittelyssä voidaan edelleen hyödyntää tekoälyn mahdollisuuksia. Mullistaako big data tulevaisuuden lääkekehityksen? Olemmeko yksilöllistetyn hoidon lisäksi menossa kohti yhä yksilöllistetympää lääkkeiden arviointiprosessia? Käsityksemme muokan näin on. ●

#### **KIRJALLISUUTTA**

- Tenhunen O, ym. Syövän lääkkeet muuttuvat eläviksi – CAR-T-solut tulevat. *Sic!* 2018; 8(3). Julkaistu 13.11.2018. [www.sic.fimea.fi](http://www.sic.fimea.fi)
- Paile-Hyvärinen M, Niemi M. Voiko lääkehoitojen hyötyjä lisätä ja haittoja vähentää farmakogeneettisen tiedon avulla? *Sic!* 2015; 5(2): 34–37.

